



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 28 424 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 199 28 424.5
㉑ Anmeldetag: 23. 6. 1999
㉒ Offenlegungstag: 28. 12. 2000

㉓ Int. Cl.⁷:
C 07 D 401/04
C 07 D 401/14
C 07 D 409/14
A 61 K 31/415
// (C07D 401/04,
235:18)C07D
213:78(C07D 401/14,
235:18)C07D 213:78,
209:30,215:04(C07D
409/04,235:18)C07D
213:78,333:04

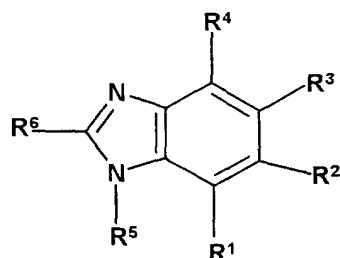
DE 199 28 424 A 1

㉔ Anmelder:
Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

㉕ Erfinder:
Ritzeler, Olaf, Dr., 65931 Frankfurt, DE; Stilz, Hans
Ulrich, Dr., 65929 Frankfurt, DE; Neises, Bernhard,
Dr., 77652 Offenburg, DE; Bock, William Jerome
jun., Tucson, Ariz., US; Walser, Armin, Dr., Tucson,
Ariz., US; Flynn, Gary A., Dr., Tucson, Ariz., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ㉖ Substituierte Benzimidazole
㉗ Verbindungen der Formel I



(I)

eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NF κ B beteiligt ist.

DE 199 28 424 A 1

Die Erfindung betrifft neue substituierte Benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

5 In der Anmeldung WO 94/12478 werden Benzimidazolderivate beschrieben, die die Blutplättchen-Aggregation inhibieren.

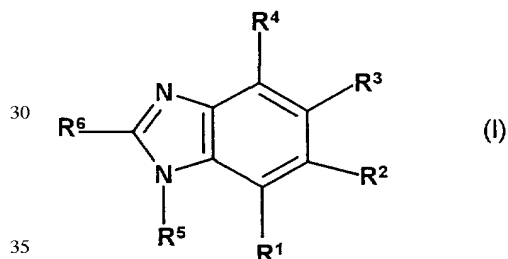
NFκB ist ein heterodimerer Transkriptionsfaktor, der eine Vielzahl von Gene aktivieren kann, die unter anderen für proinflammatorische Cytokine wie IL-1, IL-2, TNFα oder IL-6 kodieren. NFκB liegt im Cytosol von Zellen komplexiert mit seinem natürlich vorkommenden Inhibitor IκB vor. Die Stimulation von Zellen, beispielsweise durch Cytokine, führt zur Phosphorylierung und anschließenden proteolytischen Abbau von IκB. Dieser proteolytische Abbau führt zur Aktivierung von NFκB, das anschließend in den Kern der Zelle wandert und dort eine Vielzahl von proinflammatorischen Genen aktiviert.

15 In Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer-Erkrankung oder Arteriosklerose ist NFκB über das normale Maß hinaus aktiviert. Die Hemmung von NFκB ist auch in der Krebstherapie von Nutzen, da sie dort zur Verstärkung der Cytostatika-Therapie eingesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, daß Arzneimittel wie Glucocorticoide, Salicylate oder Goldsalze, die in der Rheumatherapie eingesetzt werden, an verschiedenen Stellen in die NFκB-aktivierende Signalkette inhibierend eingreifen oder direkt mit der Transkription der Gene interferieren.

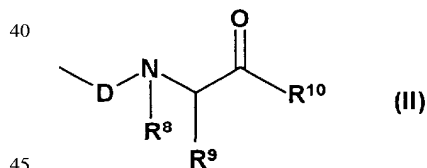
Der erste Schritt in der genannten Signalkaskade ist der Abbau von IκB. Diese Phosphorylierung wird durch die spezifische IκB-Kinase reguliert. Bisher sind keine Inhibitoren bekannt, die spezifisch IκB-Kinase inhibieren.

20 In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer-Erkrankung, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien) oder Arteriosklerose zu erhalten, wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Benzimidazole starke und sehr spezifische Inhibitoren der IκB-Kinase sind.

25 Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht,



worin

D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)₂- steht,

R⁸ für Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

50 R⁹ für

1. charakteristischen Rest einer Aminosäure,
2. Aryl, unsubstituiert oder substituiert,
3. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder substituiert,
- 55 4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder substituiert,
5. (C₁-C₆)-Alkyl, gerade oder verzweigt, welcher ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist durch
 - 5.1 Aryl, unsubstituiert oder substituiert,
 - 5.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder substituiert,
 - 5.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder substituiert,
 - 60 5.4 -O-R¹¹,
 - 5.5 = O,
 - 5.6 -SO-R¹¹,
 - 5.7 -SO₂-R¹¹,
 - 5.8 -S-R¹¹,
 - 65 5.9 -N(R¹¹)₂ oder
 - 5.10. (C₃-C₆)-Cycloalkyl, worin

R¹¹

- a) Wasserstoffatom,
 b) (C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder durch Aryl, Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern substituiert ist,
 c) Aryl
 d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
 e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern bedeutet und im Fall des (R¹¹)₂ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e) für R¹¹ hat oder
 6. (C₁-C₄)-Alkyl, welches gerade oder verzweigt ist, steht,

5

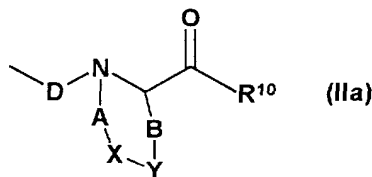
R¹⁰ für

10

1. -O-R¹¹ oder
 2. -N(R¹¹)₂, steht, oder

R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an das sie jeweils gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,

15



20

worin D und R¹⁰ wie in Formel II definiert sind,

25

A für Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht, oder

X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin- oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

30

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und

wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,

wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

35

- 1.1. (C₁-C₈)-Alkyl, unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert durch

1.1.1 -OH,

1.2. (C₁-C₈)-Alkoxy,

40

1.3. Halogen,

1.4. -NO₂,

1.5. -NH₂,

1.6. -CF₃,

1.6. -OH,

45

1.7 Methylendioxy,

1.8 -C(O)-CH₃,

1.9. -CH(O),

1.10. -CN,

1.11. -COOH,

50

1.12. -C(O)-NH₂,

1.13. (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl,

1.14. Phenyl,

1.15. Phenoxy,

1.16. Benzyl,

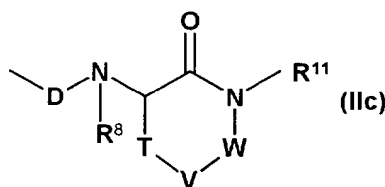
55

1.17. Benzyloxy oder

1.18. Tetrazolyl, oder

R⁹ und R¹⁰ bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an das sie jeweils gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,

60



65

worin D, R⁸ und R¹¹ wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht, oder

- 5 T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin oder einen 1,4-Diazinrest bilden, wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom, nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18. definierten Sub-

10 stituenten, und die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom
2. Halogen oder
- 15 3. (C₁-C₄)-Alkyl stehen und

bis zu zwei der anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. -CN,
- 20 2. -NO₂,
3. -O-(C₀-C₄)-Alkyl-Aryl,
4. -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
5. Wasserstoffatom,
6. -OH,
- 25 7. -N(R¹¹)₂,
8. -SR¹¹
9. Halogen oder
10. -CF₃ stehen,

30 R⁵ für

1. Wasserstoffatom,
2. -OH oder
3. =O steht, und

35 R⁶ für

1. Phenyl, ein oder zweifach substituiert durch
 - 1.1 -CN,
 - 40 1.2 -NO₂,
 - 1.3 -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 - 1.4 -N(R¹¹)₂
 - 1.5 -NH-C(O)-R¹¹,
 - 1.6 -SR¹¹,
 - 45 1.6 -C(O)-R¹¹ oder
 - 1.7 -(C₁-C₄)-Alkyl-NH₂ oder
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, steht.

50 Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin

R⁸ für Wasserstoffatom steht,

R⁹ für

- 55 1. charakteristischen Rest einer Aminosäure,
2. (C₁-C₆)-Alkyl, gerade oder verzweigt, welches ein- oder zweifach substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Benzothio-phen, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Azetidin, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Isothiazol, Diazepin, Thiomorpholin, Morpholin, Azepin, Pyrazin oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder
- 60 3. (C₁-C₄)-Alkyl, welches gerade oder verzweigt ist, steht, oder

R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pi-perazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazo-
 65 lidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochino-
 lin, oder

R⁹ und R¹⁰ bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen Ring der Formel IIc aus

der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, und R^{10} für

5

1. $-O-R^{11}$ oder
2. $-N(R^{11})_2$, worin R^{11} unabhängig voneinander
 - a) Wasserstoffatom,
 - b) (C_1-C_4) -Alkyl oder
 - c) (C_0-C_4) -Alkyl, ein- oder zweifach substituiert durch Aryl oder Phenyl bedeutet, steht

10

und die jeweils anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

15

1. Wasserstoffatom
2. Halogen oder
3. (C_1-C_4) -Alkyl stehen und

bis zu zwei der anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander für

20

1. $-CN$,
2. $-NO_2$,
3. $-O-(C_0-C_4)$ -Alkyl-Aryl,
4. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
5. $-N-(C_0-C_4)$ -Alkyl-Aryl,
6. $-N-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
7. $-CF_3$ stehen,

25

R^5 für

30

1. Wasserstoffatom,
2. $-OH$ oder
3. $=O$ steht, und

35

R^6 für

1. Phenyl, ein oder zweifach substituiert durch
 - 1.1 $-CN$,
 - 1.2 $-NO_2$,
 - 1.3 $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 - 1.4 $-NH_2$ oder
 - 1.5 $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- NH_2 oder
2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, $-OH$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, $-OH$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht.

40

45

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter dem Begriff " (C_1-C_4) -Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette gerade oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Unter dem Begriff " C_0 -Alkyl" wird eine kovalente Bindung verstanden. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

50

Unter dem Begriff " R^8 und R^9 " bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIa" werden Reste verstanden die sich von Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Tetrazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Thiazol, Isothiazol, Isothiazolin, Purin, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Pyridin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrimidin, Pyridazin, Indol, Isoindol, Indazol, Benzimidazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Pteridin, Imidazolidin, Carbolin und benz-anellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten.

55

Unter dem Begriff Aryl werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. (C_6-C_{14}) -Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, zum Beispiel 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, bevorzugt durch Reste aus der Reihe (C_1-C_8) -Alkyl, insbesondere (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_8) -Alkoxy, insbesondere (C_1-C_4) -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Arylalkyl oder Arylcarbonyl. Arylalkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-

60

65

Biphenylmethyl und 9-Fluorenylmethyl. Substituierte Arylalkylreste sind beispielsweise durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkylreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkylreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkoxyreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxyreste, im Arylteil substituierte Benzylreste und Naphthylmethylreste, zum Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentylloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylenedioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, Nitrobenzylreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl, Halobenzyllreste, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, Trifluormethylbenzylreste, zum Beispiel 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position, der 2,3,6-Position oder der 3,4,5-Position befinden.

Die Erläuterungen zu den Arylresten gelten entsprechend für zweiwertige Arylenreste, zum Beispiel für Phenylenreste, die beispielsweise als 1,4-Phenylene oder als 1,3-Phenylene vorliegen können.

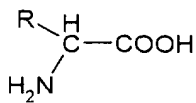
Phenylene-(C₁-C₆)-alkyl ist insbesondere Phenylenmethyl (-C₆H₄-CH₂-) und Phenylenethyl, (C₁-C₆)-Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl (-CH₂-C₆H₄-). Phenylene-(C₂-C₆)-alkenyl ist insbesondere Phenyleneethenyl und Phenylenepropenyl.

Der Begriff "Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern" steht für einen Rest eines monocyclischen oder polycyclischen aromatischen Systems mit 5 bis 14 Ringgliedern, das 1, 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere Heteroatome enthalten, können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, -N(R¹¹)₂, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl wie Hydroxymethyl oder 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxyethyl, Methylenedioxy, Formyl, Acetyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest, der 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1, 2 oder 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, -N(R¹¹)₂, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann. Besonders bevorzugt steht Heteroaryl für einen monocyclischen oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere für einen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, -N(R¹¹)₂, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

Der Begriff "Heterocyclen mit 5 bis 12 Ringgliedern" steht für einen monocyclischen oder bicyclischen 5-gliedrigen bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt ist. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Der Heterocyclen ist unsubstituiert oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen oder an einem oder mehreren Heteroatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Diese Substituenten sind oben beim Rest Heteroaryl definiert worden. Insbesondere ist der heterocyclische Ring einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach, dreifach oder vierfach, an Kohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, zum Beispiel (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, zum Beispiel (C₁-C₄)-Alkoxy wie Methoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, Hydroxy, Oxo, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert und/oder er ist an den Ring-Stickstoffatome/en im heterocyclischen Ring durch (C₁-C₈)-Alkyl, zum Beispiel (C₁-C₄)-Alkyl wie Methyl oder Ethyl, durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, zum Beispiel Benzyl, substituiert. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen oder als Quartärsalze.

Beispiele für die Begriffe Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder Heterocyclen mit 5 bis 12 Ringgliedern sind Reste, die sich von Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, -Carbolin und benz-anellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivate dieser Heterocyclen ableiten. Insbesondere bevorzugt sind die Reste 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl wie 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methylimidazolyl, zum Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl oder Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl oder Benzodioxolanyl.

Die allgemeine Strukturformel von α -Aminosäuren ist wie folgt:



Die α -Aminosäuren unterscheiden sich untereinander durch den Rest R, der im Rahmen der vorliegenden Anmeldung als "charakteristischer Rest" einer Aminosäure bezeichnet wird.

Für den Fall, daß R⁹ den charakteristischen Rest einer Aminosäure bedeutet, werden vorzugsweise die charakteristi-

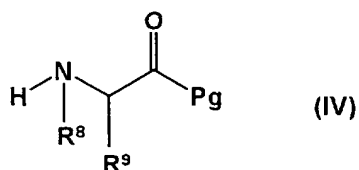
schen Reste der folgenden natürlich vorkommenden α -Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Histidin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure eingesetzt. Insbesondere bevorzugt sind Histidin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Ferner sind bevorzugte charakteristische Reste einer Aminosäure die eingesetzt werden als Rest R^9 auch nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren wie 2-Amino adipinsäure, 2-Aminobuttersäure, 2-Aminoisobuttersäure, 2,3-Diamino-propionsäure, 2,4-Diaminobuttersäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, 2-Aminopimelinsäure, Phenylglycin, 3-(2-Thienyl)-alanin, 3-(3-Thienyl)-alanin, 2-(2-Thienyl)-glycin, 2-Aminoheptansäure, Pípecolinsäure, Hydroxylysin, Sarkosin, N-Methylisoleucin, 6-N-Methyllysin, N-Methylvalin, Norvalin, Norleucin, Ornithin, allo-Isoleucin, allo-Threonin, allo-Hydroxylysin, 4-Hydroxyprolin, 3-Hydroxyprolin, 3-(2-Naphthyl)-alanin, 3-(1-Naphthylalanin), Homophenylalanin, Homocystein, Homocysteinsäure, Homotryptophan, Cysteinsäure, 3-(2-Pyridyl)-alanin, 3-(3-Pyridyl)-alanin, 3-(4-Pyridyl)-alanin, Phosphinothricin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 2-Fluorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 4-Nitrophenylalanin, 4-Aminophenylalanin, Cyclohexylalanin, Citrullin, 5-Fluortryptophan, 5-Methoxytryptophan, Methionin-Sulfon, Methionin-Sulfoxid oder $-NH-NR^{11}-CON(R^{11})_2$, die gegebenenfalls auch substituiert sind. Bei natürlichen aber auch nicht natürlichen vorkommenden Aminosäuren, die eine funktionelle Gruppe wie Amino, Hydroxy, Carboxy, Mercapto, Guanidyl, Imidazolyl oder Indolyl haben, kann diese Gruppe auch geschützt sein.

Als geeignete Schutzgruppe werden dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, Benzyloxycarbonyl (Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenyloxycarbonyl (Fmoc), Allyloxycarbonyl (Aloc) oder vom Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl sowie vom Alkyl-Typ beispielsweise Benzyl. Für den Fall eines Imidazols-Restes in R^9 dient beispielsweise das für die Sulfonamidbildung eingesetzte Sulfonsäurederivat der Formel IV als Schutzgruppe des Imidazol-Stickstoffs, die sich insbesondere in Gegenwart von Basen wie Natronlauge wieder abspalten läßt.

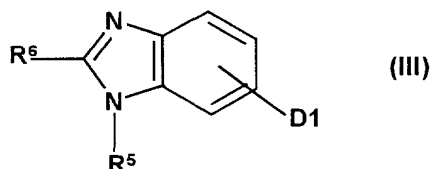
Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) eine Verbindung der Formel IV,

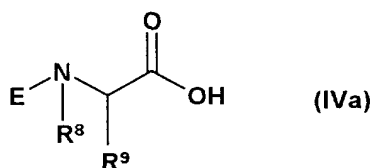


worin Pg eine geeignete Schutzgruppe (z. B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und R^8 und R^9 wie in Formel I definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,

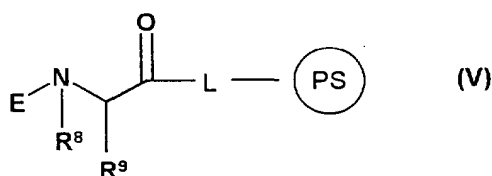


wobei D1 -COOH oder Sulfonylhalogen bedeutet und R^5 und R^6 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umgesetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

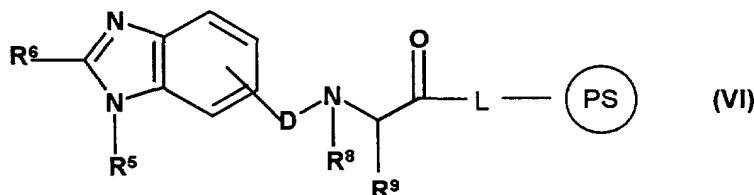
b) eine Verbindung der Formel IVa,



worin R^8 und R^9 wie in Formel I definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankopelt, wobei eine Verbindung der Formel V

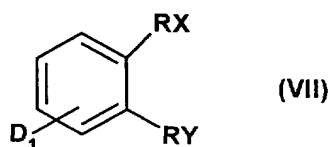


10 entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R^5 und R^6 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel VI

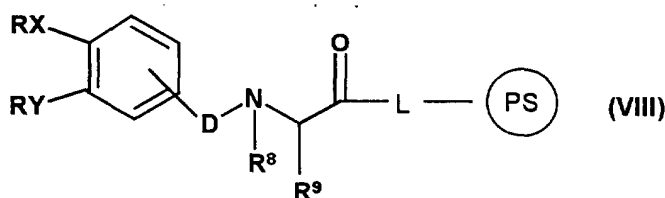


20 umsetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

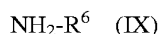
25 c) eine Verbindung der Formel V, nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel VII, wobei D_1 für $-\text{COOH}$ oder Sulfonylhalogen



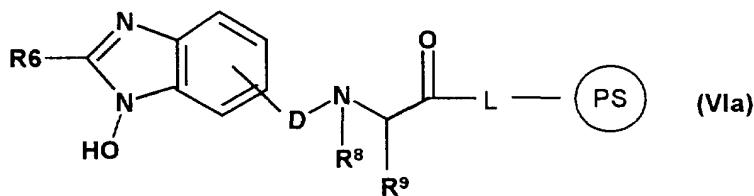
steht und RX für Halogen und RY für einen Rest $-\text{NO}_2$ oder $-\text{NH}-\text{E}$ steht und E eine Schutzgruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel VIII umsetzt



40 und anschließend die Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX



worin R^6 wie in der Verbindung der Formel I definiert ist, zu einer Zwischenverbindung der Formel VIa umsetzt,



55 anschließend die Zwischenverbindung der Formel VIa entweder nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt oder beispielsweise mit Tributylphosphin, zu einer Verbindung der Formel VI reduziert und nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt.

60 In der Verfahrensvariante a) werden die Säurefunktionen der Verbindungen der Formel IVa mit einer Schutzgruppe Pg versehen, diese selektive Carbonsäuren-Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind. In der Verfahrensvariante b) wird die Aminofunktionen der Ausgangsverbindungen der Formeln IVa mit einer Schutzgruppe E versehen, diese selektive Aminogruppen-Derivatisierung erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind.

65 Als geeignete Schutzgruppe Pg wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen Carboxy-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Alkylester-Typ, wie Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, iso-Propyl-, Benzyl-, Fluorenylmethyl-, Allyl-, Arylester-Typ, wie Phenyl-, Amid-Typ, wie Amid- oder Benzhydramin. Als geeig-

nete Schutzgruppe E wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, wie Benzyloxycarbonyl(Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) und Allyloxycarbonyl (Aloc) oder von Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoroacetyl von Alkyl-Typ wie Benzyl.

Besonders geeignet hat sich dafür auch die (Trimethyl-silyl)ethoxycarbonyl (Teoc)Gruppe (P. Kociński, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994) bewährt.

Als Ausgangsprodukte zur Darstellung der Benzimidazolderivate der Formel III dienen bevorzugt 2,3- und 3,4-Diaminobenzoesäuren und Aryl- oder Heteroarylaldehyde, die in Gegenwart von Nitrobenzol als Lösungsmittel bei 145°C umgesetzt werden. Ferner werden die genannte Säuren mit Methyl- oder Ethylimidaten, die in einer Pinner-Reaktion aus den entsprechenden Arylnitrilen oder Heteroarylnitrilen hergestellt werden, umgesetzt.

Zur Kondensation der Verbindungen der Formel IV mit denen der Formel III verwendet man vorteilhafterweise die dem Fachmann an sich wohlbekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Als Kondensationsmittel oder Kupplungsreagenzien kommen Verbindungen wie Carbonyldiimidazol, Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid (DIC), das O-((Cyano(ethoxycarbonyl)-methyl)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TOTU) oder Propanphosphonsäureanhydrid (PPA) in Frage.

Die Kondensationen können unter Standardbedingungen durchgeführt werden. Bei der Kondensation ist es in der Regel nötig, daß die vorhandenen, nicht reagierenden Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen geschützt werden. Gleiches gilt für nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppen, die während der Kondensation bevorzugt als (C₁-C₆)-Alkylester, Benzylester oder tert-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die Aminogruppen noch in Form von Vorstufen wie Nitrogruppen oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kondensation durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kondensation werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO₂-Gruppen (Guanidinoschutz in Aminosäuren), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylgruppen in Benzylestern abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert-Butyltyp werden sauer abgespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

Der in den Formeln V und VI mit PS bezeichnete polymere Träger ist ein quervernetztes Polystyrolharz mit einem als Zwischenkette L bezeichneten Linker. Dieser Linker trägt eine geeignete funktionelle Gruppe, beispielsweise Amin bekannt beispielsweise als Rink-Amid-Harz, oder eine OH-Gruppe, bekannt beispielsweise als Wang-Harz oder Kaisers Oxim-Harz. Alternativ können andere polymere Träger wie Glas, Baumwolle oder Cellulose mit verschiedenen Zwischenketten L eingesetzt werden.

Die mit L bezeichnete Zwischenkette ist kovalent an den polymeren Träger gebunden und erlaubt eine reversible, amidartige oder esterartige Bindung mit der Verbindung der Formel IVa, die während der weiteren Umsetzung an der gebundenen Verbindung der Formel IVa stabil bleibt; jedoch unter stark sauren Reaktionsbedingungen, z. B. Mischungen mit Trifluoressigsäure, die am Linker befindliche Gruppe wieder freisetzt.

Die Freisetzung der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I vom Linker kann an verschiedenen Stellen in der Reaktionsfolge geschehen.

A. Allgemeine Vorgehensweise zur Kopplung von geschützten Aminocarbonsäuren der Formel IVa an den festen Träger nach Verfahrensweise b)

Die Synthese wurde in Reaktoren mit je 15 ml Reaktionsvolumen durchgeführt. Jeder der Reaktoren wurde mit 0,179 g Rink-Amid-AM-Harz (Fmoc-Rink-Amid AM/Nova-Biochem; Beladung 0,56 mmol/g; d. h. 0,1 mmol/Reaktor) befüllt. Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe vom Harz wurde in jeden Reaktor eine 30%ige Piperidin/DMF-Lösung zudosiert und die Mischung 45 Minuten (Min) lang geschüttelt. Anschließend wurde filtriert und das Harz mit Dimethylformamid (DMF) 3 mal gewaschen.

Zur Kopplung der geschützten Aminosäure wurden zu dem so vorbereiteten Harz je eine 0,5 molare Lösung der entsprechenden Fmoc-Aminosäure (0,3 mmol in DMF); Lösung von HOBt (0,33 mmol in DMF) und eine Lösung von DIC (0,33 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden (h) bei 35°C geschüttelt. Anschließend wurde das Harz mehrmals mit DMF gewaschen.

Zur Überprüfung der Kopplung wurden einige Harzkügelchen entnommen und einem KAISER-Test unterworfen; in allen Fällen war der Test negativ.

Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe erfolgte, wie oben erwähnt, mit 30%iger Piperidin/DMF-Lösung.

Zur Kopplung der Benzimidazol-carbonsäuren wurden eine 0,1 molare Lösung der entsprechenden 4- oder 5- substituierten Säure (0,4 mmol in DMF); eine 0,5-molare Lösung des Kopplungsreagenzes TOTU (0,44 mmol in DMF) und eine 0,5-molare Lösung DIPEA (0,6 mmol in DMF) zudosiert und die Mischung 16 Stunden bei 40°C geschüttelt. Anschließend wurde mehrmals mit DMF gewaschen.

Zur Reaktionskontrolle wurden wiederum einige Harzkügelchen entnommen und einem KAISER-Test unterworfen.

Zur Abspaltung der gewünschten Substanzen vom festen Träger wurde das Harz mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Anschließend wurde die Abspaltlösung (50% Dichlormethan und 50% einer Mischung aus 95% TFA, 2% H₂O, 3% Triisopropylsilan) zudosiert und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat bis zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Diethylether ausgefällt und filtriert.

Die festen Rückstände enthielten die gewünschten Produkte meist in hoher Reinheit oder wurden beispielsweise mit präparativer Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie an einer reversen Phase (Eluenten: A: H₂O/ 0,1% TFA, B: Acetonitril/0,1% TFA) fraktioniert. Lyophilisation der erhaltenen Fraktionen lieferte die gewünschten Produkte.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Carbonsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa

Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweist, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von I κ B-Kinase beteiligt ist. Dazu gehören beispielsweise Asthma, Rheumatoide Arthritis (bei der Entzündung), Osteoarthritis, Alzheimers-Erkrankungen, Krebserkrankungen (Potenzierung von Cytotoxica-Therapien), Herzinfarkt oder Arteriosklerose.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden im allgemeinen oral oder parenteral verabreicht. Die rektale inhalative oder transdermale Applikation ist auch möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten, wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt von etwa 50 mg bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise von etwa 10 mg bis 100 mg, betragen.

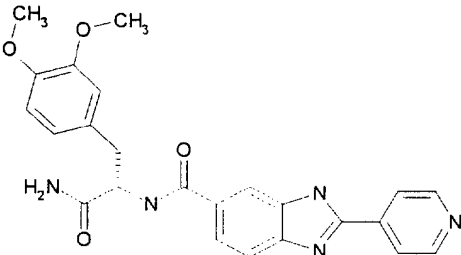
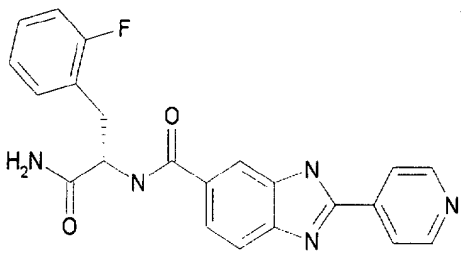
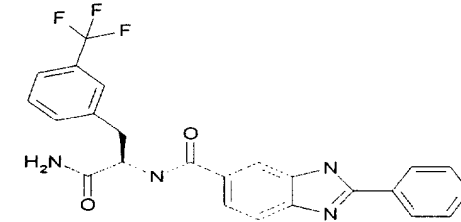
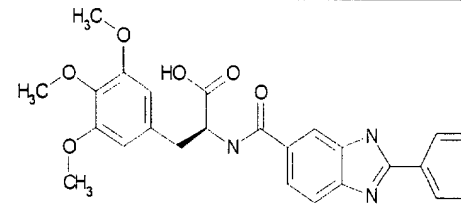
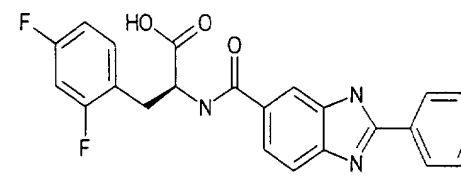
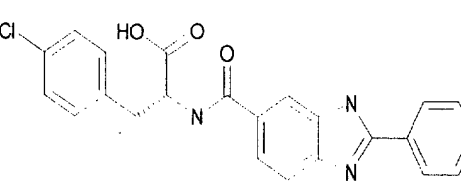
Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt von etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

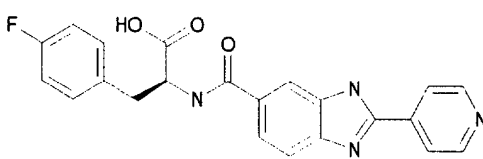
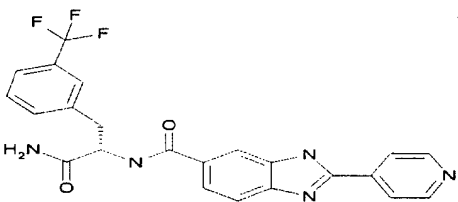
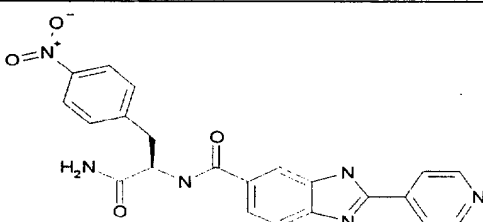
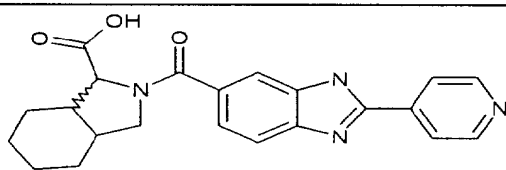
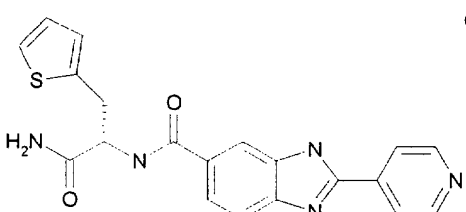
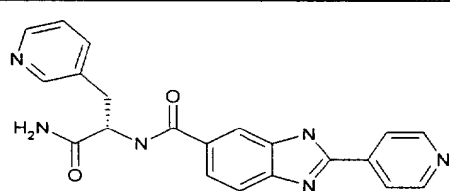
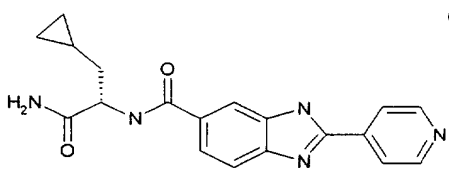
Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) bestimmt. Temperaturangaben in Grad Celsius; RT bedeutet Raumtemperatur (22–26°C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

Beispiele nach Verfahrensvariante b) gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift HPLC (RP 18; UV 210 nm): Gradient 0–15 Min. B = 5–70% (A = 100% H₂O/ 0.1% Trifluoressigsäure; B = 100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure).

Die in der folgenden Tabelle 1 genannten Beispiele sind analog zur Verfahrensvariante b) gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift hergestellt worden.

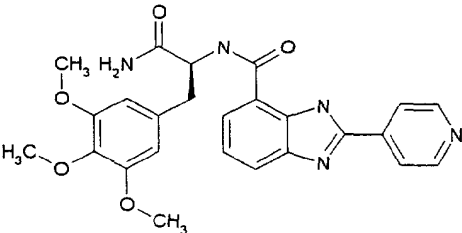
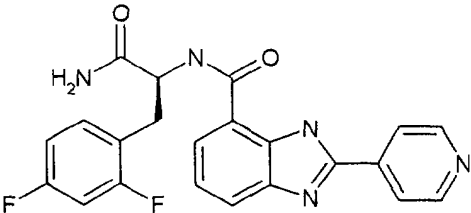
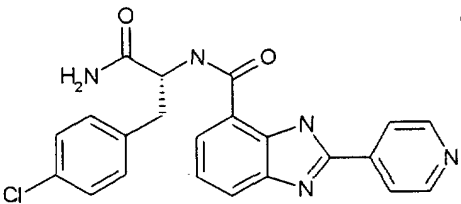
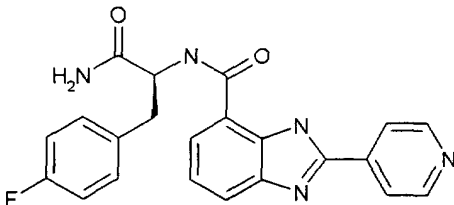
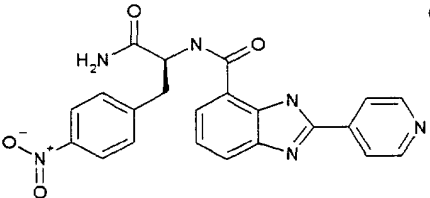
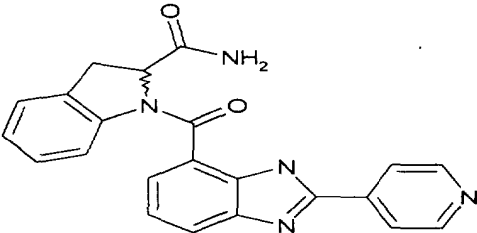
Tabelle 1

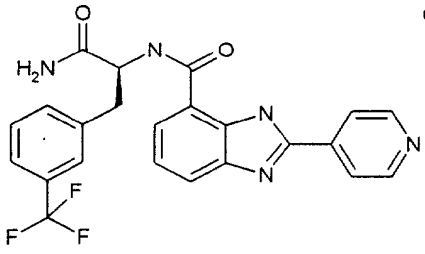
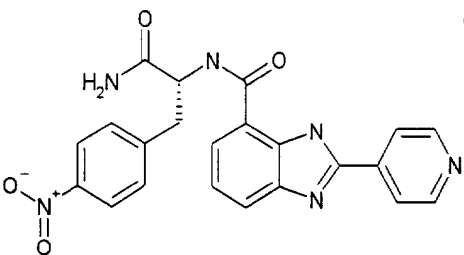
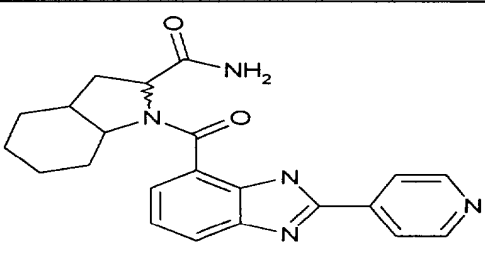
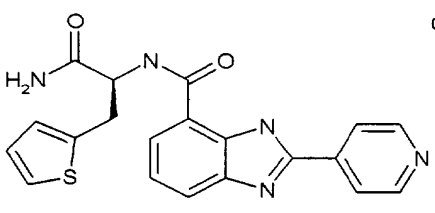
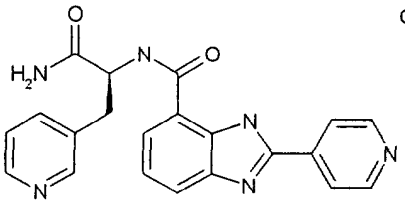
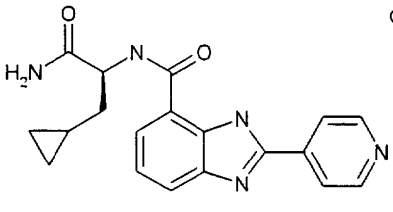
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
1	<div>  </div> <div>Chiral</div>	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	446,12	b)
2	<div>  </div> <div>Chiral</div>	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,89	b)
3	<div>  </div> <div>Chiral</div>	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,90	b)
4	<div>  </div> <div>Chiral</div>	$C_{25}H_{24}N_4O_6$	476,1	b)
5	<div>  </div> <div>Chiral</div>	$C_{22}H_{16}F_2N_4O_3$	422,03	b)
6	<div>  </div> <div>Chiral</div>	$C_{22}H_{17}ClN_4O_3$	421,88 419,94	b)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
7	 <p>Chiral</p>	$C_{22}H_{17}FN_4O_3$	403,87	b)
8	 <p>Chiral</p>	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,91	b)
9	 <p>Chiral</p>	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	430,84	b)
10		$C_{22}H_{22}N_4O_3$	389,87	b)
11	 <p>Chiral</p>	$C_{20}H_{17}N_5O_2S$	391,79	b)
12	 <p>Chiral</p>	$C_{21}H_{18}N_6O_2$	387,22	b)
13	 <p>Chiral</p>	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	349,79	b)

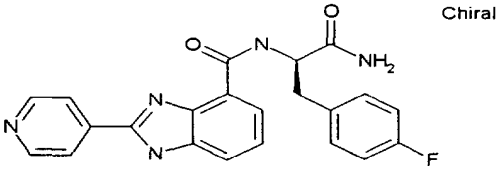
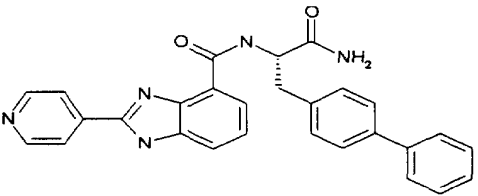
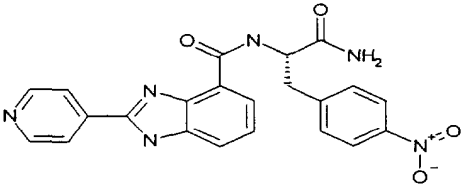
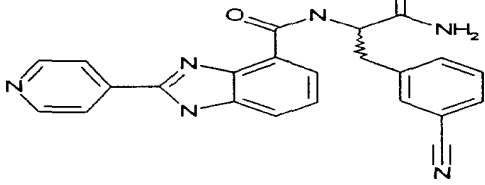
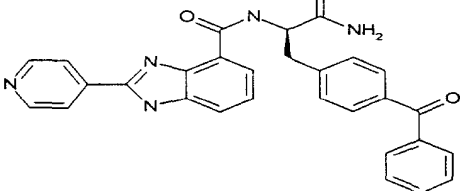
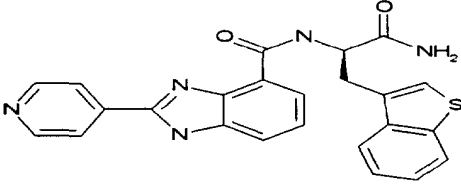
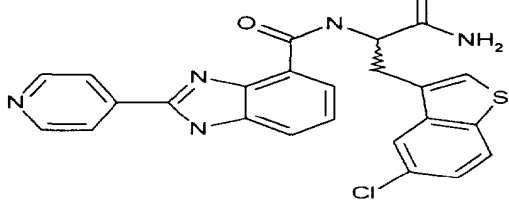
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
14	<div>Chiral</div>	$C_{23} H_{19} N_5 O_4$	430,04	b)
15	<div>Chiral</div>	$C_{26} H_{21} N_5 O_2$	435,89	b)
16	<div>Chiral</div>	$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	410,4352	b)
17	<div>Chiral</div>	$C_{23} H_{18} N_4 O_3$	398,13	b)
18	<div>Chiral</div>	$C_{22} H_{25} N_5 O_2$	392,18	b)
19		$C_{22} H_{17} N_5 O_2$	383,86	b)

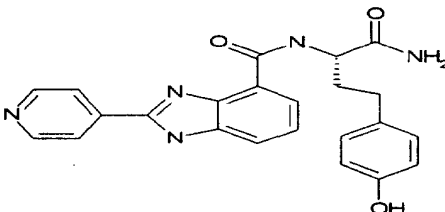
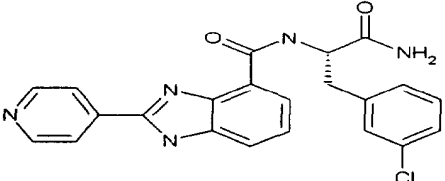
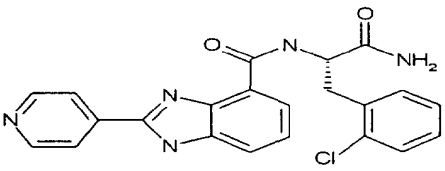
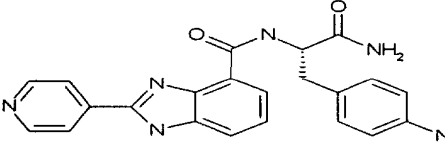
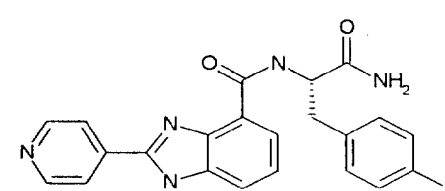
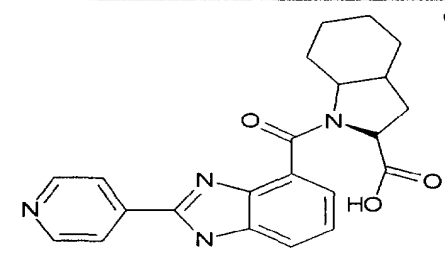
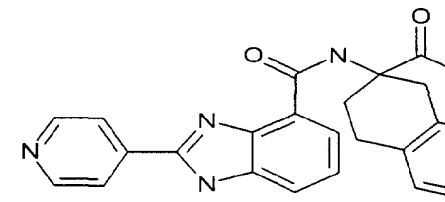
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
20	<p>Chiral</p>	$C_{25} H_{20} N_6 O_2$	437,10	b)
21	<p>Chiral</p>	$C_{22} H_{17} Br_2 N_5 O_3$	559,94 561,82	b)
22	<p>Chiral</p>	$C_{24} H_{23} N_5 O_4$	446,12	b)
23		$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,96	b)
24	<p>Chiral</p>	$C_{23} H_{18} F_3 N_5 O_2$	454,08	b)
25	<p>Chiral</p>	$C_{23} H_{18} F_3 N_5 O_2$	453,99	b)

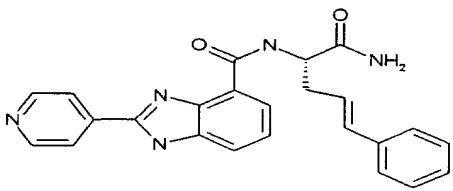
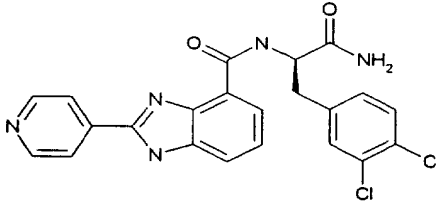
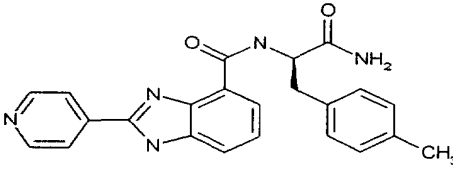
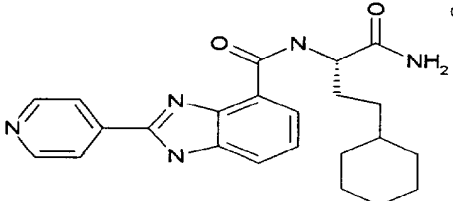
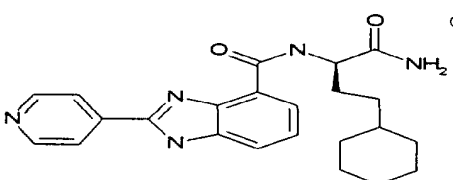
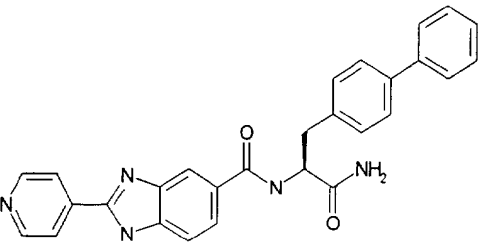
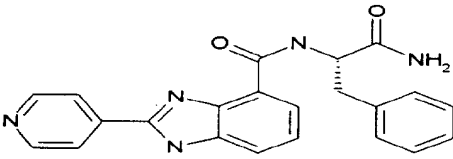
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
26	 <p>Chiral</p>	$C_{25} H_{25} N_5 O_5$	476,17	b)
27	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{17} F_2 N_5 O_2$	421,31	b)
28	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	419,94	b)
29	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,80	b)
30	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	431,07	b)
31		$C_{22} H_{17} N_5 O_2$	383,74	b)

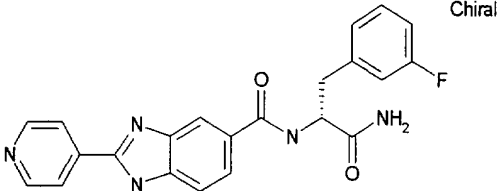
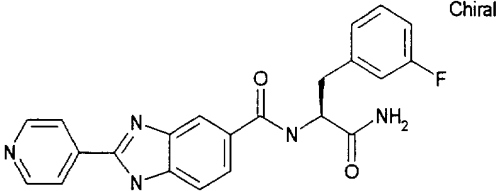
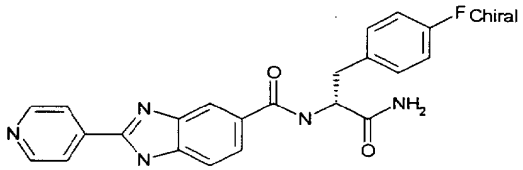
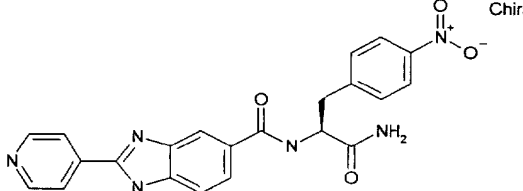
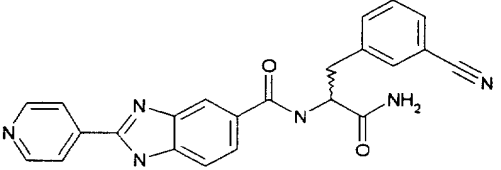
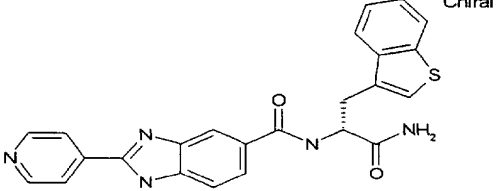
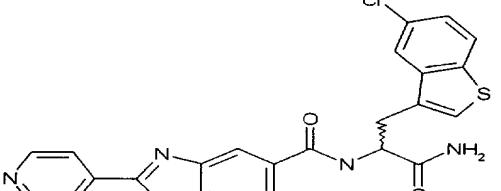
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
32	<p>Chiral</p> 	$C_{23} H_{18} F_3 N_5 O_2$	453,97	b)
33	<p>Chiral</p> 	$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	430,83	b)
34		$C_{22} H_{23} N_5 O_2$	389,95	b)
35	<p>Chiral</p> 	$C_{20} H_{17} N_5 O_2 S$	392,20	b)
36	<p>Chiral</p> 	$C_{21} H_{18} N_6 O_2$	387,04	b)
37	<p>Chiral</p> 	$C_{19} H_{19} N_5 O_2$	349,98	b)

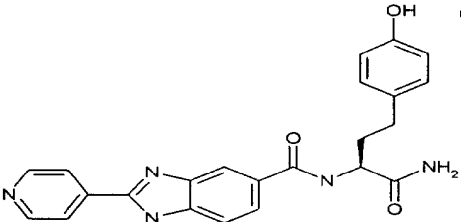
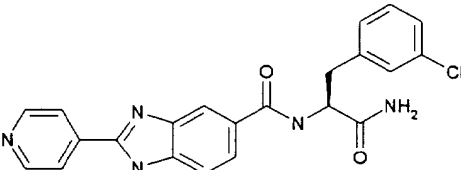
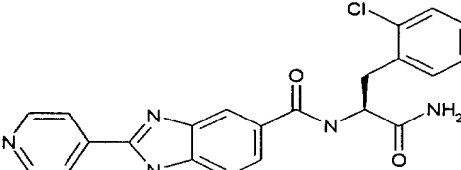
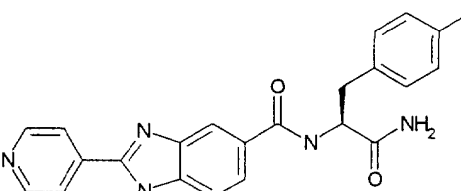
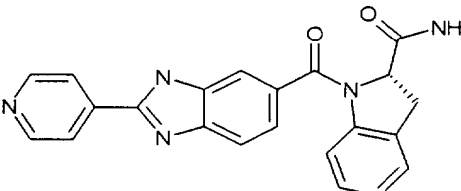
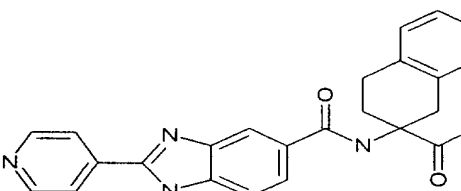
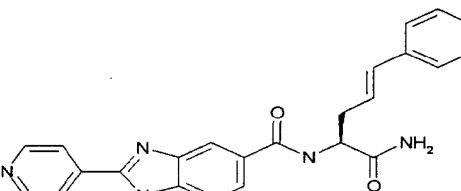
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
38	<div>Chiral</div>	$C_{23} H_{19} N_5 O_4$	429,74	b)
39	<div>Chiral</div>	$C_{26} H_{21} N_5 O_2$	435,90	b)
40	<div>Chiral</div>	$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	410,44	b)
41	<div>Chiral</div>	$C_{22} H_{17} Br_2 N_5 O_3$	559,99 561,85	b)
42	<div>Chiral</div>	$C_{22} H_{25} N_5 O_2$	391,83	b)
43	<div>Chiral</div>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,17	b)
44	<div>Chiral</div>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,08	b)

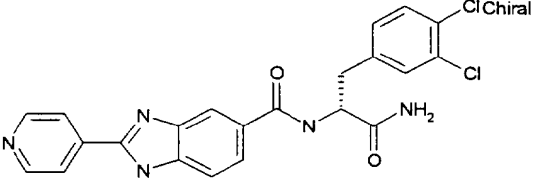
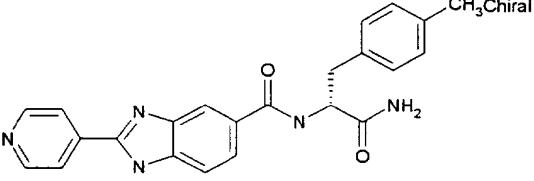
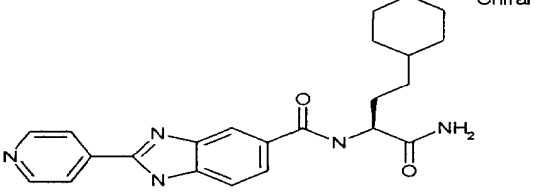
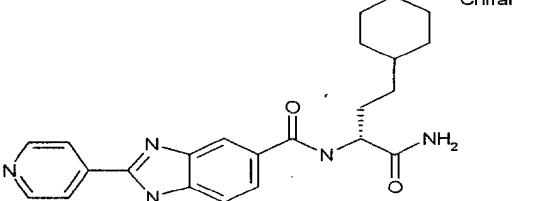
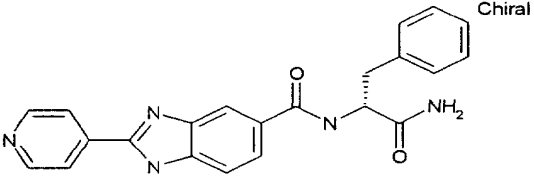
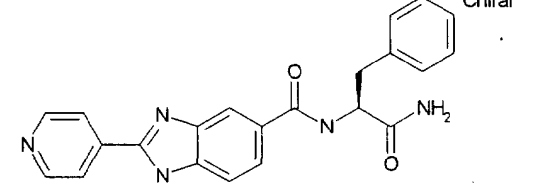
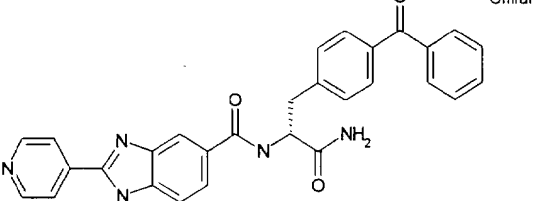
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
45		$C_{22}H_{18}F N_5 O_2$	403,88	b)
46		$C_{28}H_{23} N_5 O_2$	462,18	b)
47		$C_{22}H_{18} N_6 O_4$	431,03	b)
48		$C_{23}H_{18} N_6 O_2$	411,1	b)
49		$C_{29}H_{23} N_5 O_3$	489,93	b)
50		$C_{24}H_{51} N_5 O_2 S$	442,1	b)
51		$C_{24}H_{18} Cl N_5 O_2 S$	475,98	b)

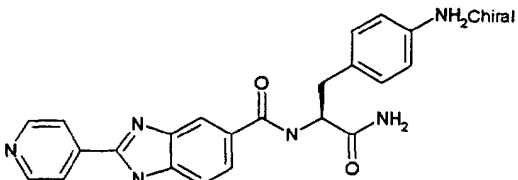
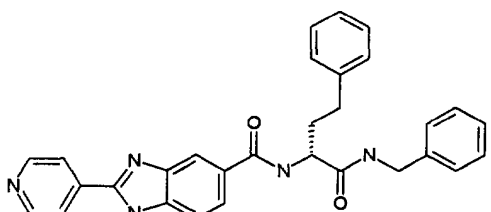
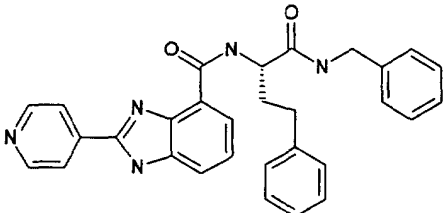
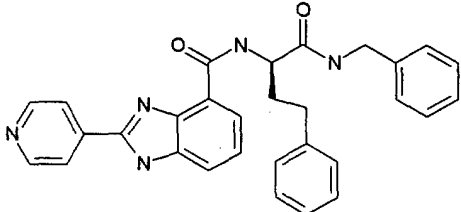
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
52	 <p>Chiral</p>	$C_{23} H_{21} N_5 O_3$	416,27	b)
53	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	421,88 419,84	b)
54	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	421,91	b)
55	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{20} N_6 O_2$	400,94	b)
56	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{18} I N_5 O_2$	510,72	b)
57	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{22} N_4 O_3$	389,85	b)
58		$C_{24} H_{20} N_4 O_3$	411,88 413,14	b)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
59	 <p>Chiral</p>	$C_{24} H_{21} N_5 O_2$	412,01	b)
60	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{17} Cl_2 N_5 O_2$	456,02 454,13	b)
61	 <p>Chiral</p>	$C_{23} H_{21} N_5 O_2$	400,14	b)
62	 <p>Chiral</p>	$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	406,21	b)
63	 <p>Chiral</p>	$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	406,12	b)
64	 <p>Chiral</p>	$C_{28} H_{23} N_5 O_2$	462,21	b)
65	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{19} N_5 O_2$	385,67	b)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
66	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,92	b)
67	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,02	b)
68	 <p>F Chiral</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404	b)
69	 <p>Chiral</p>	$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	430,96	b)
70		$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	411,04	b)
71	 <p>Chiral</p>	$C_{24} H_{19} N_5 O_2 S$	441,81	b)
72		$C_{24} H_{18} Cl N_5 O_2 S$	477,96 475,97	b)

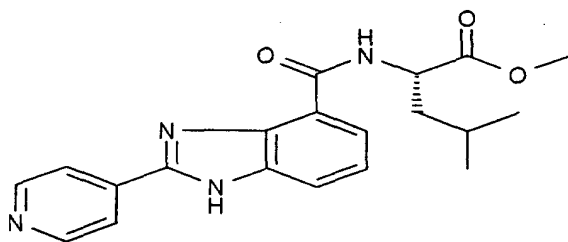
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
73	 Chiral	$C_{23} H_{21} N_5 O_3$	416,13	b)
74	 Chiral	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	419,98 421,90	b)
75	 Chiral	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	420,12	b)
76	 Chiral	$C_{22} H_{18} I N_5 O_2$	512,06	b)
77	 Chiral	$C_{22} H_{17} N_5 O_2$	384,1	b)
78		$C_{24} H_{21} N_5 O_2$	412,1	b)
79	 Chiral	$C_{24} H_{21} N_5 O_2$	412,07	b)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
80		$C_{22} H_{17} Cl_2 N_5 O_2$	456,05 453,89	b)
81		$C_{23} H_{21} N_5 O_2$	399,95	b)
82		$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	406,04	b)
83		$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	405,87	b)
84		$C_{22} H_{19} N_5 O_2$	385,78	b)
85		$C_{22} H_{19} N_5 O_2$	385,78	b)
86		$C_{29} H_{23} N_5 O_3$	490,1	b)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
87		$C_{22} H_{20} N_6 O_2$	400,44	b)
88		$C_{30} H_{27} N_5 O_2$	490,3	b)
89		$C_{30} H_{27} N_5 O_2$	490,27	b)
90		$C_{30} H_{27} N_5 O_2$	490,22	b)

Beispiel 91

(2-(Pyrid-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Leucin-Methylester (1)



Ammonium-3-Nitro-Phthalamidsäure (1a). 100 g (518 mMol) 3-Nitrophthalsäureanhydrid wurden bei Raumtemperatur (RT) vorgelegt und unter Rühren schnell mit 170 ml konzentrierter Ammoniumhydroxidlösung versetzt. Es wurde 1 Stunde (h) bei RT nachgerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 95,6 g (88%).

2-Amino-3-Nitro-Benzoesäure (1b). 22 g (105,2 mMol) Ammonium-3-Nitro-Phthalamidsäure (1a) wurden unter Rühren mit 165 ml Natriumhypochlorit-Lösung versetzt. Nach 5 Minuten gab man eine Lösung von 8,8 g Natriumhydroxid in 22 ml Wasser zu und rührte anschließend 1 h bei 70°C. Die Suspension wurde unter Rühren in 500 ml Wasser gegossen. Die entstehende klare Lösung wurde mit konzentrierter HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 9,68 g (51%).

2,3-Diamino-Benzoesäure (1c). 14 g (76,9 mMol) 2-Amino-3-Nitro-Benzoesäure (1b) wurden in 500 ml Methanol gelöst, mit Pd/C versetzt und mit Wasserstoff hydriert. Nach 4 h saugte man den Katalysator ab und engte ein. Es wurde ein dunkelbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 11,67 g (99%).

((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-carbonsäure (1d). 700 mg (4,6 mMol) 2,3-Diamino-Benzoesäure (1c) und 0,47 ml (4,95 mMol) 4-Pyridylaldehyd wurden in 40 ml Nitrobenzol gelöst und unter Rühren für 2 h auf 145°C erhitzt. Anschließend kühlt man ab und saugt den Niederschlag ab. Der Niederschlag wurde mit Essigester gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

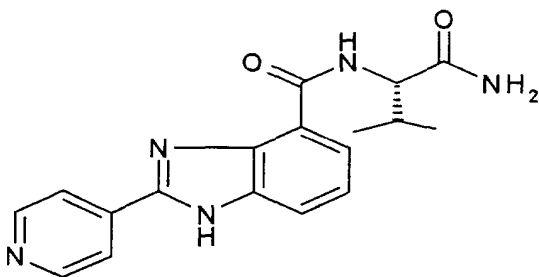
Ausbeute: 800 mg (73%).

((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Leucin-Methylester (1). 120 mg (0,5 mMol) ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-carbonsäure (1d) und 84 mg (0,5 mMol) H-(L)-Leucin-Methylester wurden in 5 ml DMF gelöst. Man setzte 164 mg (0,5 mMol) TOTU (O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methyliden)amino-1,1,3,3,-tetramethyl]uroniumtetrafluorborat) und 0,086 ml Diisopropylethylamin zu und rührte 3 h bei RT. Der Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 180 mg (98%). $(M+H)^+ = 367,1$ (Cl^+).

Beispiel 92

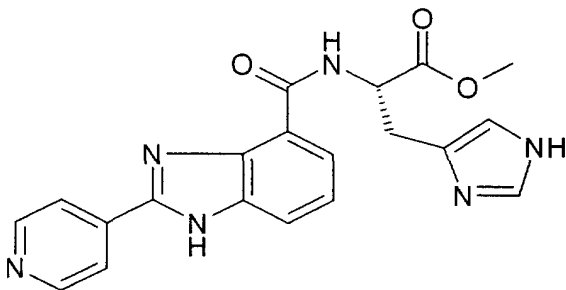
((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Valin-Amid (2)



120 mg (0,5 mMol) ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-carbonsäure (1d) und 76,4 mg (0,5 mMol) H-(L)-Valin-Amid wurden in 5 ml DMF gelöst. Man setzte 164 mg (0,5 mMol) TOTU (O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methyliden)amino-1,1,3,3,-tetramethyl]uroniumtetrafluorborat) und 0,086 ml Diisopropylethylamin zu und rührt 3 h bei RT. Der Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Ausbeute: 168 mg (99%). $(M+H)^+ = 338,2$ (Cl^+).

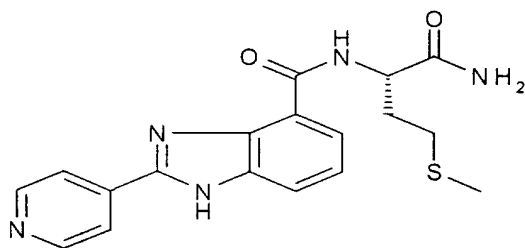
Beispiel 93

((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(S)-Histidin-Methylester (3)



((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Histidin(Trt)-Methylester (3a). 120 mg (0,5 mMol) ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-carbonsäure (1d) und 242 mg (0,5 mMol) H-(L)-Histidin(Trt)-Methylester wurden in 5 ml DMF gelöst. Man setzte 164 mg (0,5 mMol) TOTU und 0,172 ml Diisopropylethylamin zu und rührte 3 h bei RT. Die klare Lösung wurde eingengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Ausbeute: 380 mg Rohprodukt. $(M+H)^+ = 633,3$ (Es^+).

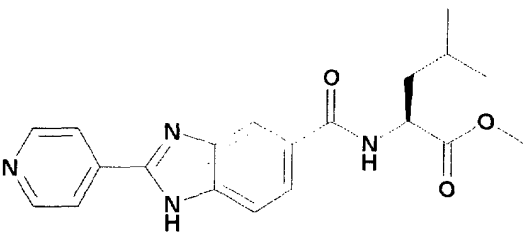
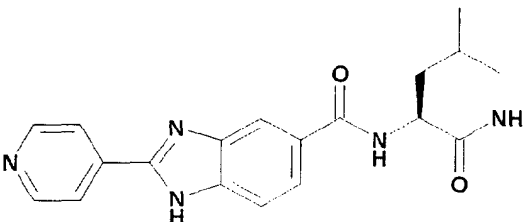
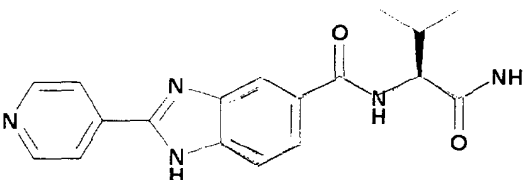
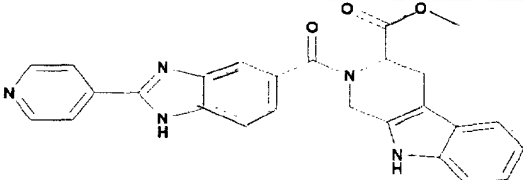
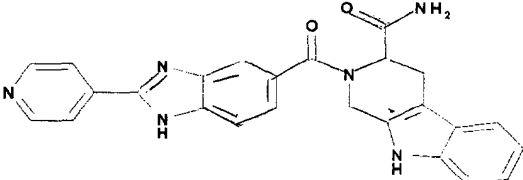
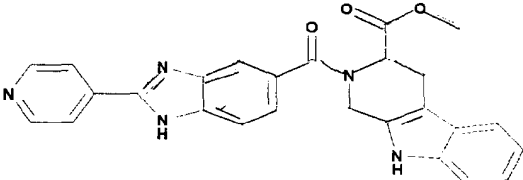
((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-Carbonyl)-(L)-Methionin-Amid (4)

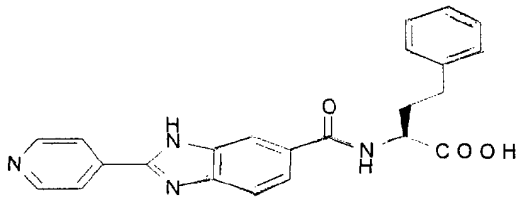
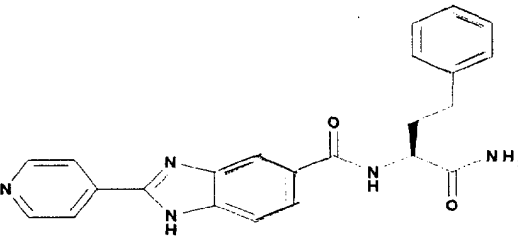
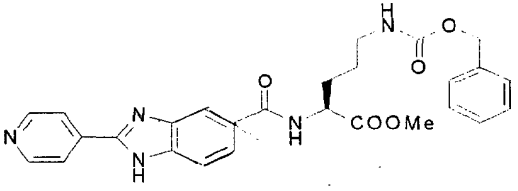
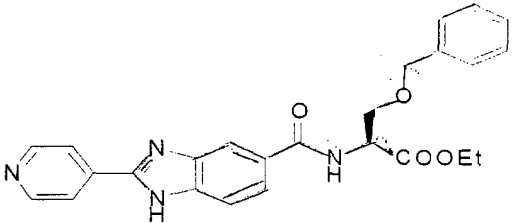
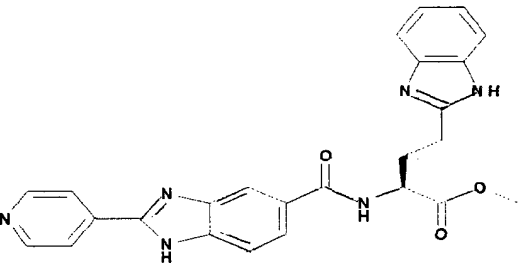
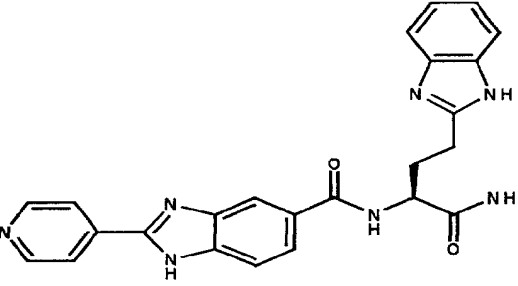


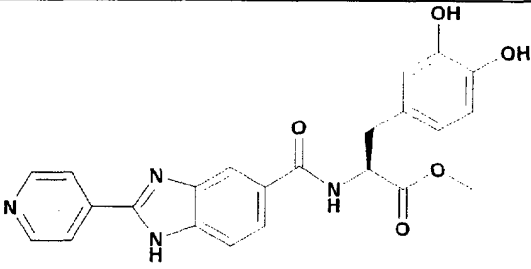
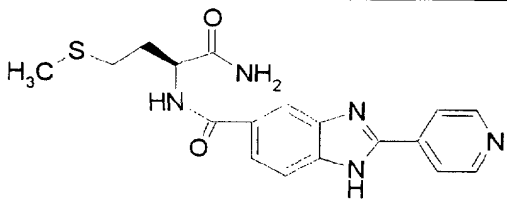
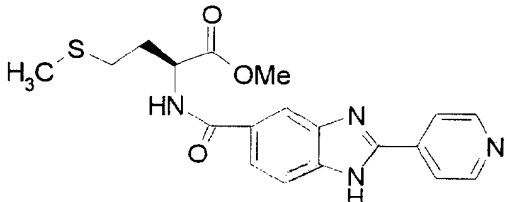
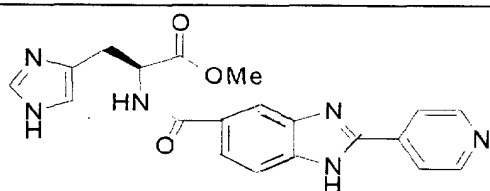
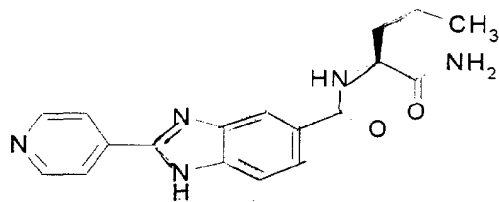
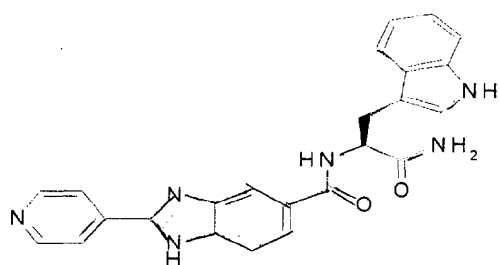
120 mg (0,5 mMol) ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-Benzimidazol-4-carbonsäure (1d) und 74,2 mg (0,5 mMol) H-(L)-Methionin-Amid wurden in 5 ml DMF gelöst. Man setzte 164 mg (0,5 mMol) TOTU und 0,086 ml Diisopropylethylamin zu und rührte 3 Stunden bei RT. Die klare Lösung wurde eingengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Ausbeute: 149 mg (81%) $(M+H)^+ = 370,2$ (ES⁺).

Die in der folgenden Tabelle 2 genannten Beispiele sind analog zu den Beispielen 91 bis 94 hergestellt worden.

Tabelle 2

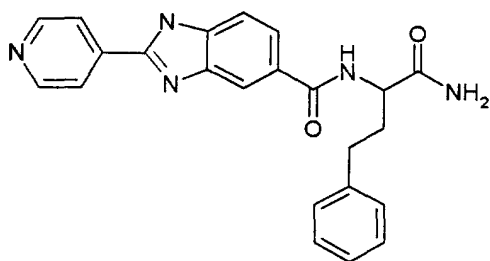
Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
95		M.W. = 366.42 C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃	367.1 (368.1)	Verfahrens variante a)
96		M.W. = 351.41 C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂	352.2 (353.2)	a)
97		M.W. = 337.38 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	338.2	a)
98		M.W. = 451.49 C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	452.2	a)
99		M.W. = 436.48 C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₂	437.2 (438.2)	a)
100		M.W. = 465.52 C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₃	466.2 (467.0)	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
101		M.W. = 400.44 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃	401.2 (402.2 ; 403.3)	a)
102		M.W. = 399.46 C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂	400.2 (401.2)	a)
103		M.W. = 501.55 C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₅	502.3 (503.2 ; 504.2)	a)
104		M.W. = 444.49 C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄	445.3 (446.3 ; 447.2)	a)
105		M.W. = 454.49 C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₃	455.1 (456.1 ; 457.2)	a)
106		M.W. = 439.48 C ₂₄ H ₂₁ N ₇ O ₂	440.2 (441.2)	a)

Beisp.	Struktur	Summenformel	MS (M+ H)	Bem.
107		M.W. = 432.44 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₅	433.2	a)
108		M.W. = 369.45 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	370.1 (371.1 ; 372.1)	a)
109		M.W. = 384.46 C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	385.1 (386.1 ; 387.1)	a)
110		M.W. = 390.40 C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₃	391.1 (392.1)	a)
111		M.W. = 337.38 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	338.2 (339.2; 340.3)	a)
112		M.W. = 424.47 C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₂	425.2 (426.3 ; 427.3)	a)

Beispiel 113

Die nachfolgende Verbindung wurde nach Verfahrensvariante c) hergestellt:



2,0 g von Polystyrene-AM RAM, 160–200 micron (0,64 mmol/g; Rapp Polymere)-Harz wurde in eine Plastikspritze gegeben, 20 min in DMF quellen gelassen und dann mit einer Lösung von DMF/Piperidin (1 : 1) 20 min lang behandelt. Nach Waschen mit DMF, DCM, und nochmal DMF wurde das Harz so im nächsten Syntheseschritt verwendet.

Verfahrensschritt a)

Zu einer Lösung von Fmoc-homoPheOH (0,71 g, 3,84 mmol) und HOBt-Hydrat (0,59 g, 3,84 mmol) in DMF wurde DIC (0,59 mL, 3,84 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wurde in die obengenannte Spritze eingezogen und die Mischung 16 Stunden (h) bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wurde mit DMF (10 × 15 mL), DCM (4 × 15 mL) und DMF (2 × 15 mL) gewaschen, und dann bei 4°C aufbewahrt. Zur Reaktionskontrolle wurde ein KAISER-Test an einigen Harzkügelchen durchgeführt.

Verfahrensschritt b)

Das Harz wurde, wie oben beschrieben, entschützt und gewaschen. Zu einer Lösung von 4-Fluoro-3-nitro-benzoesäure (0,71 g, 3,84 mmol) und HOBt Hydrat (0,59 g, 3,84 mmol) in DMF (etwa 15 mL) wurde DIC (0,59 mL, 3,84 mmol) gegeben. Diese Lösung wurde in die mit dem vorbereiteten Harz eingezogen und die Mischung 16 h bei Raumtemperatur (RT) geschüttelt. Das Harz wurde mit DMF (10 × 15 mL) gewaschen, und bei 4°C aufbewahrt. Zur Reaktionskontrolle wurde ein KAISER-Test an einigen Harzkügelchen durchgeführt.

Verfahrensschritt c)

Eine Lösung von 4-(Aminomethyl)pyridin (1,4 ml, 12,8 mmol) in DMF (10 mL) wurde zu dem vorbereiteten Harz gegeben und die Mischung 2 Tage bei RT schütteln gelassen. Das Harz wurde mit DMF (8 × 15 mL), DCM (4 × 15 mL) und DMF (2 × 15 mL) gewaschen. Anmerkung: Es wurde später gefunden, daß einfaches Erhitzen der Harzmischung in DMA (Dimethylacetamid, anstelle von DMF) für 16 h das gewünschte Hydroxybenzimidazol ergab; so konnte die Synthese beschleunigt werden.

Verfahrensschritt d)

Eine Lösung des Harzes in DMA wurde in einen verschließbaren Glasreaktor gefüllt und die Reaktionsmischung 16 h lang bei leichtem Bewegen auf 125°C erhitzt. Die erfolgte Cyclisierung konnte durch GC/MS (nach Abspaltung eines Aliquots der Substanz vom Harz) bestätigt werden. Nach Waschen mit DMA (5 × 15 mL) wurde das Harz so im Syntheseschritt e) verwendet.

Verfahrensschritt e)

Zu einer Lösung des Harzes (0,5 g) aus Verfahrensschritt d) in DMA (5,0 mL) wurde Tributylphosphin (0,6 mL) gegeben und die Mischung 6 h lang bei 150°C leicht rühren gelassen. Das Harz wurde dann mit DMF (20 × 10 mL), MeOH (10 × 10 mL) und DCM (10 × 10 mL) gewaschen.

Verfahrensschritt f)

Abspaltung und Aufreinigung

Das in Verfahrensschritt e) erhaltene Harz wurde mit TFA/H₂O (95/5) 3 h lang bei RT behandelt. TFA/H₂O wurde unter verminderten Druck entfernt und ein brauner glasiger Feststoff wurde als Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Flash-Chromatographie; Laufmittel: 95/5 DCM/2,0 M NH₃ in MeOH, dann 92/8 DCM/2,0 M NH₃ in MeOH). Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten. MS (Es; M+H⁺ = 400) 1H-NMR entsprach der obengenannten Strukturformel.

Pharmakologische Beispiele

IκB-Kinase-Filtertest

Die Aktivität der IκB-Kinase wurde mit dem "SignaTECT™ Protein Kinase Assay System" (Promega Katalog 1998,

S. 330; analog zur SignaTECT™ DNA-Dependent Protein Kinase Vorschrift) bestimmt. Die Kinase wurde gemäß Z.J. Chen (Cell 1996, Vol. 84, S. 853–862) aus HeLa-Zellextrakten gereinigt und mit dem Substratpeptid (Biotin-(CH₂)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂) (20 µM) inkubiert. Der Reaktionspuffer enthielt 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 5 mM Dithiothreitol (DTT), 10 mM β-Glycerophosphat, 10 mM 4-Nitrophenylphosphat, 1 µM Microcystin-LR und 50 µM ATP (enthaltend 1 µCi γ-³³P-ATP).

Methode PKA, PKC, CK II

cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA), Proteinkinase C (PKC) und Caseinkinase II (CK II) wurden mit den entsprechenden Testkits von Upstate Biotechnology gemäß der Vorschrift des Herstellers bei einer ATP-Konzentration von 50 µM bestimmt. Abweichend wurden keine Phosphocellulosefilter, sondern MultiScreen-Platten (Millipore; Phosphocellulose MS-PH, Kat. MAPHNOB10) mit dem entsprechenden Absaugsystem verwendet. Die Platten oder Membranen (IkB-Kinase) wurden anschließend in einem Wallac Micro Beta-Szintillationszähler vermessen. Es wurde jeweils 100 µM der Testsubstanz eingesetzt.

Jede Substanz wurde in Doppelbestimmung getestet. Von den Mittelwerten (Enzym mit und ohne Substanzen) wird der Mittelwert des Blanks (ohne Enzym) subtrahiert und die % Inhibition errechnet. IC₅₀-Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket GraFit 3.0 durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 3

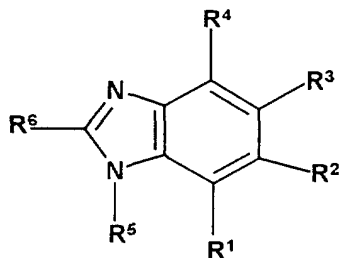
Kinaseinhibition bei einer Substanzkonzentration von 100 µM oder IC₅₀ in µM

Beispiel Nummer	IkB-Kinase IC ₅₀	PKA %-Hemmung	PKC %-Hemmung	CK II %-Hemmung
5	25	0	16	19
6	72	0	46	14
7	22	0	15	10
8	4	0	9	7
11	7	0	16	0
12	42	0	16	0
14	7	0	0	0
16	9	0	11	4
20	1	36	63	70
21	34	26	31	60
35	16	n.b.	n.b.	n.b.
37	36	n.b.	n.b.	n.b.
108	1	0	13	92
113	25	24 %	7 %	17 %

n.b. bedeutet nicht bestimmt

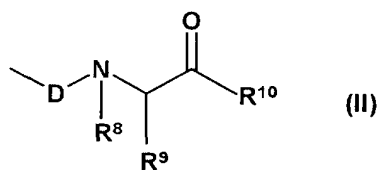
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



(I)

und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht,



10 worin D für -C(O)-, -S(O)- oder -S(O)₂- steht,
 R⁸ für Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
 R⁹ für

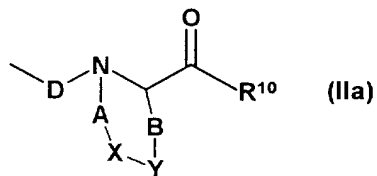
- 15 1. charakteristischen Rest einer Aminosäure,
 2. Aryl, unsubstituiert oder substituiert,
 3. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder substituiert,
 4. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder substituiert,
 5. (C₁-C₆)-Alkyl, gerade oder verzweigt, welcher ein- oder zweifach unabhängig voneinander substituiert ist

- durch
 5.1 Aryl, unsubstituiert oder substituiert,
 5.2 Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder substituiert,
 5.3 Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder substituiert,
 5.4 -O-R¹¹,
 5.5 =O,
 5.6 -SO-R¹¹,
 5.7 -SO₂-R¹¹,
 5.8 -S-R¹¹,
 5.9 -N(R¹¹)₂ oder
 5.10. (C₃-C₆)-Cycloalkyl, worin

- R¹¹
 30 a) Wasserstoffatom,
 b) (C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder durch Aryl, Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern substituiert ist,
 c) Aryl
 d) Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern oder
 e) Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern bedeutet und im Fall des (R¹¹)₂ unabhängig voneinander die Bedeutung von a) bis e) für R¹¹ hat oder
 35 6. (C₁-C₄)-Alkyl, welches gerade oder verzweigt ist, steht,

- R¹⁰ für
 1. -O-R¹¹ oder
 2. -N(R¹¹)₂, steht, oder

40 R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an das sie jeweils gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formel IIa,

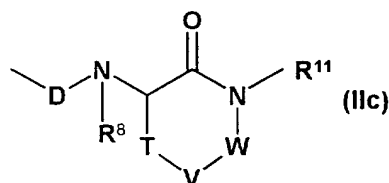


50 worin D und R¹⁰ wie in Formel II definiert sind,
 A für Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,
 B für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,
 X für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,
 Y fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht, oder
 55 X und Y zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin- oder einen 1,4-Diazinrest bilden,
 wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom enthält, X nicht Sauerstoffatom, Schwefelatom oder Stickstoffatom darstellt, wenn A Stickstoffatom ist, nicht mehr als ein Schwefelatom enthält, 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält und wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff- und Schwefelatom vorkommen,
 60 wobei das durch N, A, X, Y, B und Kohlenstoffatom gebildete Ringsystem unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 1.1. (C₁-C₈)-Alkyl, unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert durch
 1.1.1 -OH,
 1.2. (C₁-C₈)-Alkoxy,
 65 1.3. Halogen,
 1.4. -NO₂,
 1.5. -NH₂,
 1.6. -CF₃,

- 1.6. -OH,
- 1.7. Methylendioxy,
- 1.8. -C(O)-CH₃,
- 1.9. -CH(O),
- 1.10. -CN,
- 1.11. -COOH,
- 1.12. -C(O)-NH₂,
- 1.13. (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl,
- 1.14. Phenyl,
- 1.15. Phenoxy,
- 1.16. Benzyl,
- 1.17. Benzyloxy oder
- 1.18. Tetrazolyl, oder

R⁹ und R¹⁰ bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an das sie jeweils gebunden sind einen heterocyclischen Ring der Formel IIc,



worin D, R⁸ und R¹¹ wie in Formel II definiert sind,

T für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

W für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht,

V fehlt oder für Sauerstoffatom, Schwefelatom, Stickstoffatom oder den Rest -CH₂- steht, oder

T und V oder V und W zusammen einen Phenyl-, 1,2-Diazin-, 1,3-Diazin- oder einen 1,4-Diazinrest bilden,

wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem nicht mehr als ein Sauerstoffatom,

nicht mehr als ein Schwefelatom und 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome enthält, wobei nicht gleichzeitig ein Sauerstoff-

und Schwefelatom vorkommt, und wobei das durch N, T, V, W und zwei Kohlenstoffatome gebildete Ringsystem

unsubstituiert ist oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch die oben unter 1.1. bis 1.18.

definierten Substituenten, und

die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom
2. Halogen oder
3. (C₁-C₄)-Alkyl stehen und

bis zu zwei der anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. -CN,
2. -NO₂,
3. -O-(C₀-C₄)-Alkyl-Aryl,
4. -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
5. Wasserstoffatom,
6. -OH,
7. -N(R¹¹)₂,
8. -SR¹¹,
9. Halogen oder
10. -CF₃ stehen,

R⁵ für

1. Wasserstoffatom,
2. -OH oder
3. =O steht, und

R⁶ für

1. Phenyl, ein oder zweifach substituiert durch
 - 1.1 -CN,
 - 1.2 -NO₂,
 - 1.3 -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 - 1.4 -N(R¹¹)₂,
 - 1.5 -NH-C(O)-R¹¹,
 - 1.6 -SR¹¹,
 - 1.6 -C(O)-R¹¹ oder
 - 1.7 -(C₁-C₄)-Alkyl-NH₂ oder

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, oder
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist, steht.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ für einen Rest der Formel II steht, worin

R⁸ für Wasserstoffatom steht,

R⁹ für

1. charakteristischen Rest einer Aminosäure,

2. (C₁-C₆)-Alkyl, gerade oder verzweigt, welches ein- oder zweifach substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Thiophen, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridin, Pyrimidin, Indol, Benzothiophen, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Azetidin, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Isothiazol, Diazepin, Thiomorpholin, Morpholin, Azepin, Pyrazin oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder

3. (C₁-C₄)-Alkyl, welches gerade oder verzweigt ist, steht, oder

R⁸ und R⁹ bilden zusammen mit dem Stickstoff- und Kohlenstoffatom, an das sie jeweils gebunden sind, einen Ring der Formel IIa aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, oder

R⁹ und R¹⁰ bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an das sie jeweils gebunden sind, einen Ring der Formel IIc aus der Gruppe Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin, Piperylen, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolidin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazol, Thiazol, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Indazol, Thiadiazol, Benzimidazol, Chinolin, Triazol, Phthalazin, Chinazolin, Chinoxalin, Purin, Pteridin, Indol, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin und Isochinolin, und

R¹⁰ für

1. -O-R¹¹ oder

2. -N(R¹¹)₂, worin

R¹¹ unabhängig voneinander

a) Wasserstoffatom,

b) (C₁-C₄)-Alkyl oder

c) (C₀-C₄)-Alkyl, ein- oder zweifach substituiert durch Aryl oder Phenyl bedeutet, steht und die jeweils anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom

2. Halogen oder

3. (C₁-C₄)-Alkyl stehen und

bis zu zwei der anderen Substituenten R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für

1. -CN,

2. -NO₂,

3. -O-(C₀-C₄)-Alkyl-Aryl,

4. -O-(C₁-C₄)-Alkyl,

5. -N-(C₀-C₄)-Alkyl-Aryl,

6. -N-(C₁-C₄)-Alkyl oder

7. -CF₃ stehen,

R⁵ für

1. Wasserstoffatom,

2. -OH oder

3. =O steht, und

R⁶ für

1. Phenyl, ein oder zweifach substituiert durch

1.1 -CN,

1.2 -NO₂,

1.3 -O-(C₁-C₄)-Alkyl,

1.4 -NH₂ oder

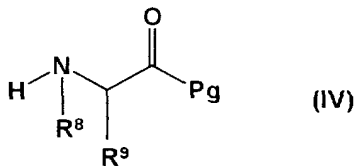
1.5 -(C₁-C₄)-Alkyl-NH₂ oder

2. Heteroaryl mit 5 bis 14 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, -OH oder -(C₁-C₄)-Alkyl, oder

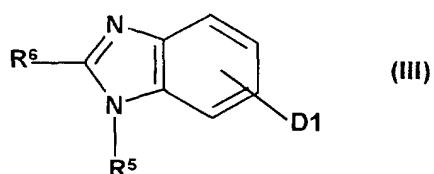
3. Heterocyclus mit 5 bis 12 Ringgliedern, unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, -OH oder -(C₁-C₄)-Alkyl, steht.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man

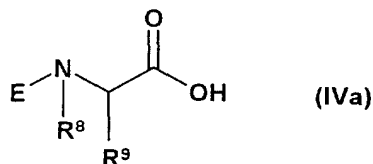
a) eine Verbindung der Formel IV,



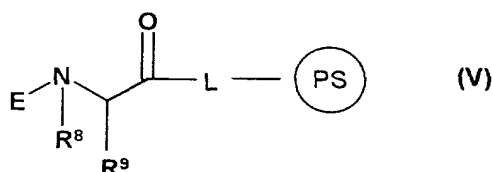
worin Pg eine geeignete Schutzgruppe (z. B. Methylester), eine Amidgruppe oder eine Hydroxy-Gruppe darstellt und R⁸ und R⁹ wie in Formel I definiert sind, mit einem Säurechlorid oder einem aktivierten Ester der Verbindung der Formel III,



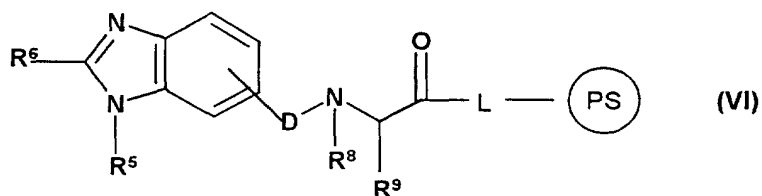
wobei D1 -COOH oder Sulfonylhalogen bedeutet und R⁵ und R⁶ wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels in Lösung umgesetzt und nach Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, oder
b) eine Verbindung der Formel IVa,



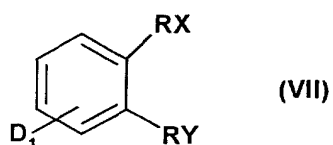
worin R⁸ und R⁹ wie in Formel I definiert sind und E eine N-Aminoschutzgruppe darstellt, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankoppelt, wobei eine Verbindung der Formel V



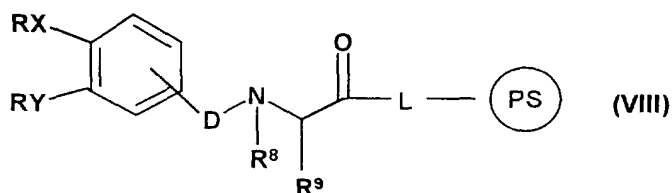
entsteht, die nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel III, wobei R⁵ und R⁶ wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel VI



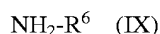
umsetzt, und die Verbindung der Formel VI nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt, oder
c) eine Verbindung der Formel V, nach selektiver Abspaltung der



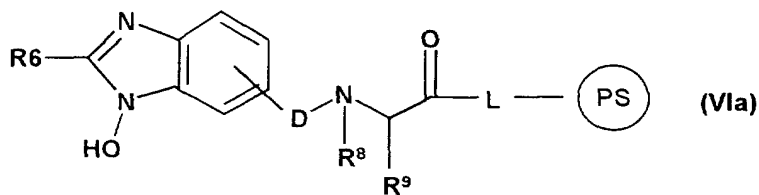
Schutzgruppe E mit einer Verbindung der Formel VII, wobei D₁ für -COOH oder Sulfonylhalogen steht und RX für Halogen und RY für einen Rest -NO₂ oder -NH-E steht und E eine Schutzgruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel VIII umgesetzt



und anschließend die Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX



worin R^6 wie in der Verbindung der Formel I definiert ist, zu einer Zwischenverbindung der Formel VIa umgesetzt,



anschließend wird die Zwischenverbindung der Formel VIa entweder nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt oder beispielsweise mit Tributylphosphin, zu einer Verbindung der Formel VI reduziert und nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I überführt.

15 4. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

5. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von NFκB beteiligt ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5 für die Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Asthma, Herzinfarkt, Alzheimer-Erkrankung, Krebserkrankungen oder Arteriosklerose.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2 mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.